

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1019880001808 B1

(43)Date of publication of application: 19.09.1988

(21)Application number: 1019820000436

(22)Date of filing: 03.02.1982

(30)Priority: 03.02.1981 JP 13754

(51)Int. Cl. A61K 37/54

(71)Applicant:

Eisai Co.

(72)Inventor:

Taki, Kazuo
Machida, Ryoichi, et al.

(54) PROCESS FOR THE PREPARATION OF ELASTASE-CONTAINING COMPOSITION

(57) Abstract:

Prepn. of elastase (I)-contg. compsns. for oral admin. comprizes (a) mixing 1 wt. part pure (I) with 0.5-50 wt. pts. sucrose fatty acid (C12-18) ester (II) and (b) formulating the mixt. into powders, granules with adjuvant, capsules with adjuvant, tablets with adjuvant, and water-durable tablets or granulas coated with films. Pref. ester (II) is a mixt. of sucrose mono-, di- and tri-(fatty acid) esters, with at least 70% mono-ester present. The acid is stearic, palmitic, lauric or oleic acid. The compsns. are useful for treating arteriosclerosis and hyperlipaemia.

Copyright 1997 KIPO

Legal Status

Date of final disposal of an application (19881129)

Patent registration number (1000267780000)✓

Date of registration (19881207)

BEST AVAILABLE COPY

공고특허88-001808

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl. 4
A61K 37/54

(45) 공고일자 1988년09월19일
(11) 공고번호 88-001808
(24) 등록일자

(21) 출원번호	특1982-0000436	(65) 공개번호	특1983-0008681
(22) 출원일자	1982년02월03일	(43) 공개일자	1983년12월14일
(30) 우선권주장	56-13754 1981년02월03일 일본(JP)		
(73) 특허권자	에자이 가부시기가이샤 나이또오 유우지 일본국 도오쿄오도 분쿄오구 고이시가와 4쵸오메 6반 10고		
(72) 발명자	다끼 가즈오 일본국 도오쿄오도 고마에시 이와도기다 3-13-2 마찌다 료오이찌 일본국 지바겐 가시와시 마스오 94-25 가다야마 고오이찌 일본국 도오쿄오도 네리마구 오오이즈미 가꾸엔쵸오 113-12		
(74) 대리인	나영환		
심사관 : 정진수 (책자공보 제1450호)			

(54) 엘라스타제 함유조성물의 제조방법

요약
내용 없음.

대표도
도1

명세서

[발명의 명칭]엘라스타제 함유조성물의 제조방법[도면의 간단한 설명]제1도는 위스터게 래트의 혈청엘라스타제 레벨곡선을 나타내고, 제2도는 비글개의 혈청엘라스타제 레벨 곡선을 나타낸다.

[발명의 상세한 설명]본 발명은 엘라스타제의 흡수량을 증가시키는 엘라스타제 함유조성물 및 그것의 제조방법에 관한 것이다.

엘라스타제는 비수용성 경단백질인 엘라스티네 대한 분해 효소인데, 생체에 직접작용하여 혈청지질농도를 정상화하고 혈관의 탄력성을 증가시키는 것으로 알려졌다. 특히, 혈청 엘라스타제 농도는 동맥경화증 및 고지질증에 대한 의약으로서 최근 갑자기 주목을 받게 되었다.

그러나, 소장을 통한 엘라스타제의 흡수는 지극히 미약한데, 이것은 이 효소가 분자량 25,900인 폴리펩티드이기 때문이다. 예를들면 생리적식염수용액에 용해시킨

¹³¹I-엘라스타제 1mg 및 5mg을 래트에게 투여할 때 혈관경로 및 임파관경로를 통해 흡수된 양을 모두 합해도 각각 0.15% 및 0.05%만 흡수된다.

[Biochim. Biophys. Acta. 288(1972), 페이지 181-189] 즉 앞으로의 엘라스타제의 대한 의약적 적용은 소장을 통해 흡수되는 엘라스타제의 양을 증가시킬 수 있는 방법에 달려있다.

이러한 관점에서, 본 발명가는 광범위한 연구를 통해 수크로즈지방산 에스테르를 첨가함으로써 엘라스타제의 흡수량이 현저히 증가한다는 사실을 발견하여 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

본 발명은 순수한 엘라스타제 각 중량부당 0.5 내지 50중량부의 수크로즈지방산에스테르를 포함하는 엘라스타제 함유조성물에 관

한 것이다.

엘라스타제는 돼지체장에서 산업적으로 추출되어, 다른 단백질을 함유하는 조악한 형태로 제공되거나, 더정제하여 순수한 엘라스타제로서 제공된다. 다당류는 엘라스타제의 안정화를 위해서 첨가하는데, 예를들면 가용성 덱스트란은 50%정도 첨가된다.

본 발명의 조성물중의 엘라스타제는 여러 형태로 제조되며, 조성물에 마지막으로 첨가되어야할 순수 엘라스타제의 양에 의해 엘라스타제외의 다른 첨가제의 양이 결정될 수 있다.

본 발명에서 사용되는 수크로즈지방산에스테르는 통상 슈가에스테르라고 부르며, 순수 수크로즈와 순수지방산의 에스테르화에 의해 제조된 비이온성 계면활성제이다. 수크로즈지방산에스테르는 수크로즈지방산 모노에스테르, 수크로즈 지방산 디에스테르, 수크로즈지방산 트리에스테르, 및 고급 에스테르의 혼합물로서 제조된다. 에스테르의 친수성은 모노에스테르함량의 증가에 따라 증가하며, 올레필리시티는 디에스테르 및/또는 트리에스테르의 함량에 따라 증가한다. 본 발명에서, 다량의 모노에스테르를 함유하는 수크로즈지방산 에스테르는 엘라스타제의 흡수를 증가시킨다. 특히, 모노에스테르 함량이 50%이상이면 엘라스타제는 70%이상 흡수증가를 나타낸다. 수크로즈지방산에스테르에서 지방산의 종류는 특별하게 한정되지 않는다. 상품화할 수 있는 수크로즈지방산에스테르는 탄소수 12-18의 지방산의 에스테르로서, 특히 스테아린산, 팔미틴산, 라우린산, 올레인산등이다. 본 발명에서, 이러한 상품화 할 수 있는 것을 사용한다. 예를들면 Ryoto 슈가에스테르 S-970, S-1170, S-1570, S-1670, P-1570, P-1670, SW-1570, PW-1570, LWA-1540 및 OWA-1570(Ryoto Co., Ltd)로서 이러한 수크로즈지방산에스테르에 적당하다.

수크로즈지방산에스테르는 순수엘라스타제1중량부당 0.5 내지 50중량부를 사용한다. 함량이 그보다 낮아지면, 엘라스타제 흡수를 증가시키는 효과가 미약하며, 함량이 높아지면 산출되는 조성물의 부피가 너무커서 제조가 어려워진다.

본 발명에서, 수크로즈지방산에스테르에 대한 순수엘라스타제의 혼합비율은 편의상 중량부로 나타낸다. 사실상 엘라스타제 함량은 엘라스타제 활성을 나타내며, 혼합비율은 엘라스타제 활성에 기초해서 수크로즈 에스테르의 중량부로 나타낼 수 있다. 즉 현재 유용한 순수엘라스타제는 여기에서 설명할 방법에 의해 측정된 mg당 340엘라스타제 활성 유니트(340EL.U로 약기됨)의 활성도를 가진다. 그러므로 본 발명의 조성물은 엘라스타제 340EL.U당 수크로즈지방산 에스테르 0.5 내지 50mg을 함유하는 엘라스타제 함유 조성물이다. 특히 본 발명의 조성물은 엘라스타제 340EL.U당 0.5 내지 50mg의 수크로즈지방산에스테르를 함유하는 엘라스타제 함유조성물로 정의된다. 더욱 상세히 본 발명의 조성물을 엘라스타제 340EL.U (후술될 방법으로 측정됨)당 수크로즈 지방산 에스테르 0.5 내지 50mg을 함유하는 엘라스타제 함유조성물이다.

엘라스타제 활성도의 측정방법 :엘라스타제를 함유하는 샘플을 정확히 평량하여 희석한 팔리치 완충용액에 용해해서 엘라스타제 효소액 250ml를 만든다. 엘라스타제 효소용액 1ml를 기질용액 4ml에 가하고 37 \pm 0.1 $^{\circ}$ C에서 100스트로크/분으로 흔들어 주면서 분간 배양한다. 반응종료액 5ml를 여기에 첨가하여 37. \pm 0.1 $^{\circ}$ C로 10분간 흔들어주고, 용액을 3000 내지 3500rpm으로 10분간 원심분리한다. 생성된 상층액은 샘플용액으로서 사용한다.

상기의 것 이외에, 기질 용액 4ml, 반응종료용액 5ml, 엘라스타제 효소용액 1ml를 순서대로 취해 혼합하고 생성 혼합물을 37 \pm 0.1 $^{\circ}$ C로 40분간 흔들어준뒤 3000 내지 3500rpm으로 10분간 원심분리한다. 이렇게 하여 얻어진 상층액은 공시험용액으로 사용한다.

공시험용액과 샘플용액을 275m μ 에서 흡광도 시험할 때 참고용으로 물을 사용해 측정한다.

상기 측정조건하의 불용성 엘라스틴의 분해결과로서 분당 생성된 가용성 엘라스틴의 양은 EL.U에 의해 표시되는 티로신(μ g)의 양으로서 측정한다.

상기 희석 팔리치 완충용액은 19.10g의 보락스가 용해된 수용액 1000ml와 붕산 12.40g 및 염화나트륨 2.92g이 용해 되어 있는 수용액 1000ml를 혼합하고, 이를 pH8.8로 조절한 뒤 얻어진 용액 100ml에 물 100ml를 가함으로써 제조된다.

기질용액을 엘라스틴 0.30g(ICN Pharmaceuticals Co. 제품)에 희석 팔리치 완충용액을 가하여 50ml용액을 제조한다. 이 용액을 30분간 방치후 사용한다.

반응 종료 용액은 소듐 도데실설페이트 1.0g에 물을 가해서 100ml용액으로 만들고, 생성용액 5ml에 0.5M초산-초산나트륨 완충용액(pH 5.3)을 가하여 100ml의 용액을 만듦으로써 제조된다.

본 발명의 조성물의 투여형태는 경구투여용으로 한다.

그러나, 엘라스타제는 위산에 불안정하므로, 투여형태는 내용성 과립정제, 내용성과립으로 충전된 경캡슐과 같은 위산에 내성이 있는 형태가 적합하다. 이러한 형태는 적절한 부형제를 사용하여 통상의 방법으로 제조할 수 있다. 또한 본 발명은 내용성 경캡슐로 충전된 과립형 분말로 제조될 수 있다.

본 발명의 효과는 하기의 효과실시에를 참고로 기술하기로 한다.

[효과 실시예 1][샘플]중류수 2ml를 유화를 위해서 수크로즈지방산에스테르 일정량에 가한다. 등장성 용액을 만들기 위해 필요한

만큼의 염화나트륨과 순수엘라스타제 3 mg을 상기 유화액에 가하고 열혼합기로 혼합하여 균일한 용액을 만들어서 이것을 샘플로 사용한다.

대조용으로, 생리적 식염수용액에 3mg의 순수엘라스타제(1020EL, U)를 녹여 제조한 용액을 사용한다. 사용할 수크로즈지방산에스테르는 표 1에 나타내었는데 수크로즈지방산에스테르의 에스테르성분과 지방산의 종류 및 비율을 알 수 있다.

[표 1]

상기 표에서 "수크로즈지방산에스테르"란은 Ryoto 슈가에스테르(Ryoto Co., Ltd 제품)의 제품번호를 나타내며, 각각의 수치, 예를 들면 20은 20%를 나타낸다.

[방법]위스터계 수컷랫(중량 280-340g)을 24시간 굶기고, 에테르로 마취시킨후 중심선을 따라서 복부를 절단한다. 그리고 상기 한 샘플을 십이지장 상부에 삽입하고 봉합한다. 쥐에게 물을 자유롭게 허용하고 예정된 시간간격으로 경동맥액을 통하여 채혈한다. 혈액샘플은 혈청을 얻기위해 원심분리한다. 혈청 엘라스타제 레벨은 하기 효소-면역학적 방법에 따라 측정한다.

[효소-면역학적 방법]완충용액 G 0.45ml 및 IgG-실리콘피스(IgG 0.5μg에 상응하는 양)을 혈청 50μl에 가한다. 생성혼합물을 37℃에서 4시간 배양하고, 4℃에서 하루밤 방치한다. 용액을 완충용액 G 1ml로 한번 세척하고, 완충용액 A로 두 번세척한다. 완충용액 A 0.05ml 및 IgG-갈락토시다제 0.1ml(1750μ유니트)를 가하고 37℃로 5시간 배양한다. 용액을 완충용액 A 1 ml로 두 번 세척하고, 새로운 시험관에 옮겨서 완충용액 A 0.05ml 및 1.5×10

⁻⁴M의 4-메틸-옴벨리페릴β-D-갈락토사이드 0.1ml를 가하고 37℃에서 10분간 배양한다. 0.1M글리신-수산화나트륨용액(pH 10.3) 2.5ml를 가하고 반응을 종료한다. 360nm의 여기 파장과 450nm 형광파장에서 형광강도를 각각 측정한다.

상기 완충용액 G는 0.3M NaCl, 1mM MgCl

2, 0.1% 소혈청 알부민, 0.1% NaN

3 및 0.5%젤라틴을 함유하는 0.01M인산염 완충용액 9(pH 7.0)이다. 그리고 완충용액 A는 0.1M NaCl, 1mM MgCl

2, 0.1%소혈청 알부민, 0.1% NaN

3를 함유하는 0.01M인산염완충용액(pH 7.0)이다.

[결과]각 샘플에서 혈청엘라스타제 레벨은 투여시부터 투여후 24시간까지 엘라스타제 AUC(혈청엘라스타제 농도커브 아래면적)를 측정하기 위해 시간에 대해 그래프를 그린다. 표 2는 이렇게 얻어진 결과를 나타낸 것이다.

표에서 각 샘플의 AUC는 수크로지방산에스테르-유리샘플을 1.0의 AUC로 취해, 그에 대한 상대비율로서 나타낸 것이다.

[표 2]

수크로즈지방산에스테르		AUC	상대비율
종 류	혼합비율		
-	-	50.2±7.78	1.0
S-370	4	45.2±16.9	0.9
S-970	4	65.3±1.88	1.3
S-1570	4	136±20.1	2.7
S-1570	0.5	56.5±15.4	1.1
디토	1	70.3±8.9	1.4
디토	2	117±20.6	2.3
디토	4	161±17.8	3.2
P-1670	4	151±14.0	3.0
LWA-1540	4	110±6.87	2.2
OWA-1540	4	100±8.55	2.0

상기 표에서, 혼합비율은 순수 엘라스타제 1중량부당 수크로즈 지방산에스테르의 중량부로 나타낸다.

표 2에서 보는 바와 같이, 본 발명의 수크로즈지방산에스테르는 에스테르의 50%이상이 수크로즈지방산 모노에스테르이고 : 순수 엘라스타제 1부당 에스테르 함량의 최저한계가 0.5중량부일 때 효과적이다.

[효과 실시예 2]샘플 :하기 제제의 조성물은 직경 4mm, 중량 40mg의 미니정제를 제조키 위해 직접 정제화시켜 샘플로서 사용한다. 하기 제제에서, Ryoto 슈가에스테르 P-1570은 효과실시에 1, 표 1에 나타낸 바와 같다.

제제엘라스타제(85EL. U/mg) 12 12

Ryoto슈가에스테르 P-1570 - 40분무건조시킨 락토오스 40 40결정성 셀룰로오스 43 43칼슘 시엠티 25 25여기에서의 수치는 제 재내의 중량비를 나타낸다[방법]위스터계 수컷쥐(중량 280-340g)을 24시간 단식시키고 에테르로 마취시킨 후 중심선을 따라서 복 부를 절단한다. 미니정제를 4개의 같은 크기로 잘라서, 그 정제들을 엘라스타제 12mg의 양으로 하여 유리칼대기를 사용하여 십이 지장에 삽입한다.

내경 3mm, 외경 5mm, 길이 8mm의 실리콘관을 장내에 삽입하고 중앙선을 봉합한다. 이후는 효과실시에1과 같은 방법으로 채혈 하여 혈청 엘라스타제 레벨을 측정한다.

[결과]형청엘라스타제 레벨곡선을 제1도에 나타내었다. 제1도는 효과실시에 2의 실험에서 얻어진 혈청중의 엘라스타제 레벨곡선 을 나타내는 그래프이다.

제1도에서 -●-●-은 Ryoto 슈가에스테르 P-1570을 함유하는 미니정제를 사용하여 얻은 곡선이고, -○-○- 은 이러한 수크로즈 에스테르를 함유하지 않은 미니정제를 사용하여 얻은 곡선을 나타낸다.

표 3은 투여부터 투여후 24시간까지의 엘라스타제 AUC를 나타낸다. 표에서 AUC값은 수크로즈지방산에스테르-유리샘플의 AUC 를 1.0으로 했을때, 얻어진 상대비율로 표시한 것이다.

[표 3]

제제형태		AUC	비율
1	2		
-	-	1.0	1.0
1-2	1	0.9	0.9

표 3에서, 혼합비율은 순수 엘라스타제 1중량부당 수크로즈 지방산 에스테르의 중량부로 나타낸다.

표 3을 통해 본 발명의 조성물은 정제 형태로서도 효과적임을 알 수 있다.

[효과 실시예 3]샘플 :테스트를 위한 샘플수용액은 물 5ml에 엘라스타제 55.2m(326EL. U/mg) Ryoto수크로즈지방산에스테르(P-1570) 736.2mg을 가하여 제조한다. 대조용 수용액은 물 5ml에 엘라스타제 55.2mg만(326EL. U/mg) 가하여 제조한다.

방법 :4마리의 비글(중량 10.5-14.0kg)을 2개의 표본군으로 나누어, 각 군이 2마리씩으로 구성되게 한다. 샘플 수용액과 대조용 수

용액을 사용하여 크로스오버법을 각 개체에 대해 두 번 실시한다. 이 개체들을 하루밤 단식시키고 다음날 아침에 마취하에 중심선을 따라 복부를 전개한다. 그리고 주사관을 사용하여 십이지장내에 샘플과 대조용액을 각각 5ml씩 주입한 후 봉합한다. 혈액 3ml를 용액 투여이전 및 용액투여후 1,2,4,6,8,10,12,24시간에 취한다. 혈청액 1ml를 원심분리하여 분리한다.

혈청엘라스타제 레벨을 효과실험에서 기술된 방법대로 "효소-혈청학적 방법"에 따라 측정한다.

결과 :혈청 엘라스타제 레벨곡선을 제2도에 나타내었는데, 여기서 실선은 대조용수용액의 사용으로 얻어진 혈청에서의 엘라스타제 레벨이고, 점선은 샘플수용액의 사용으로 얻어진 레벨을 나타낸다.

제2도로부터 소요시간에서의 혈청의 엘라스타제 레벨에 있어서, 샘플용액의 모든 레벨은 대조용용액의 레벨보다 높다.

표 4는 즉 혈청중의 최대레벨에 도달하는데 필요한 시간(Tmax), 혈청중의 최대레벨(Cmax) 및 투여부터 투여후 24시간까지의 엘라스타제 AUC와 같은 변수들을 나타내고 있다. 표에서, 대조용액중의 AUC값은 1.0으로 하고, 상대비율은 표에서 나타내었다.

표 4로부터 Tmax에는 차이가 없고, 샘플용액의 Cmax가 대조용용액보다 2.32배 높으며, 샘플용액의 AUC값이 대조용용액보다 2.44배 높다는 것이 명확하다.

[표 4]

구분	Tmax (hr)	Cmax (mg/ml)	AUC 0-24hr (mg-hr/ml)	비율
대조	1.5	10.7	15.4	1.0
시험	1.5	24.8	37.6	2.44
대조	5.0	21.9	30.1	1.0
시험	5.0	50.8	73.2	2.32

본 발명은 본 발명의 바람직한 구체화인 실시예에 따라 더욱 상세히 설명된다. 그러나 본 발명의 범위가 하기 실시예에만 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]엘라스타제 100g(85EL. U/mg)와 Ryoto슈가에스테르 P-1540 400g을 약간 마쇄하여 균일한 분말로 제조한다. 이 분말에 분무건조된 락토오스 500g, 결정성 셀룰로오스 495g 칼슘시옴시 300g을 가하고 혼합한다. 그리고 칼슘 스테아레이트 5g을 50 메쉬로 하여 뿌리고 전체를 균일하게 혼합하여 직경 8mm 무게 180mg의 정제로 만든다. 하기제제의 용액을 상기 정제에 스프레이 코팅하여 200mg의 당의정을 만든다.

[제제]

원료	비율
엘라스타제	100g
리오토 슈가에스테르	400g
락토오스	500g
결정성 셀룰로오스	495g
칼슘시옴시	300g
칼슘 스테아레이트	5g

[실시예 2]

원료	비율	원료	비율
엘라스타제(85EL. U/mg)	1.5g	미바세트	1.5g
HPC-L	0.5g	HP-55	1.5g
에탄올	100ml	에탄올	0.5g
메틸셀룰로오스(5000 U/mg)	0.5g	에탄올	100ml
리오토 슈가에스테르(1540)	1.5g		

논페릴씨드 원심-유동화-코팅장치에서 위치시킨다. 엘라스타제, Ryoto 슈가에스테르, 옥수수전분으로된 혼합분말을 그위에 뿌리고 HPC-L의 에탄올 용액을 스프레이하여 과립을 만든다. 미바세트 9-40과 HP-55의 에탄올 용액을 같은 장치를 사용하여 제조된 입자에 스프레이 코팅하여 내용성 과립을 만든다.

상기한 논-페릴씨드는 수크로즈와 옥수수전분의 혼합물이며 : HPC-L은 하이드록시프로필 셀룰로오스 : HP-55는 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 : 미바세트 9-40은 아세틸 모노글리세리드이다.

[실시예 3]실시예 2에서 얻은 내용성과립을 각 캡슐에 200mg씩 #3경캡슐에 채워서 경캡슐 제제를 제조한다.

[실시예 4]엘라스타제(340EL. U/mg) 0.2kg 에틸셀룰로오스 0.1kg

DK에스테르 1.2kg 트리에틸렌글리콜6000 1.0kg

설탕분말 8.5kg 수소화된 케스터오일 0.2kg

옥수수전분 1.8kg 트리클로로에탄 적당량

엘라스타제, DK에스테르 SS, 설탕분말, 옥수수전분의 혼합물을 에틸셀룰로오스 및 폴리에틸렌글리콜6000을 함유한 트리클로로에탄용액과 함께 교반한다. 생성혼합물을 0.7mm메쉬의 스크린으로 과립화했다. 40℃로 과립을 건조시킨 후에 수소화된 케스터 오일을 80메쉬체를 통하여 스프레이 한다. 전체를 완전히 혼합하고 직경 7mm, 무게 130mg이 되도록 압착하여 정제를 만든다. 이 정제에 실시예 1과 같이 용액을 스프레이 코우팅하여 145mg의 중량을 갖는 당의정을 제조한다.

상기의 "DK 에스테르 SS"는 다이이찌 고오교오 세이야꾸 컴패니에서 제조판매하는 수크로즈지방산에스테르의 상품명으로서 수크로즈지방산 모노에스테르를 95%함유한다.

본 발명은 제안된 실시양태에 의해 보다 명확히 설명되며 본 발명의 범위내에서 효과적으로 변형시킬 수 있다.

(57)청구의 범위

청구항1

순수 엘라스타제 각 중량부당 수크로즈 지방산 에스테르 0.5 내지 50중량부를 투입하고 균일한 분말을 제조한후, 하기 방법중에서 선택된 방법으로 후처리하는 것을 특징으로 하는 경구투여성 엘라스타제 함유조성물을 제조하는 방법 : (a) 실온에서 분말성 제제 상태로 분말을 제조하거나, (b) 부형제를 상기 분말에 첨가하고 실온에서 과립형 제제를 제공하기 위해 과립화하거나, (c) 실온에서 상기 분말성 제제 또는 상기 과립형 제제를 빈 캡슐에 충전시켜 캡슐형 제제를 제공하거나, (d) 상기 분말형 제제 또는 상기 과립형 제제에 다른 부형제를 첨가하고 정제화하여 실온에서 정제를 제공하거나, (e) 40-50℃에서 상기 과립형 제제 또는 상기 정제상에 내용성 필름을 피복하여 내용성 과립 또는 내용성 정제를 제공함.

청구항2

제1항에 있어서, 상기 수크로즈 지방산 에스테르가 수크로즈 지방산 모노에스테르, 수크로즈 지방산 디에스테르 및 수크로즈 지방산 트리에스테르의 혼합물인 엘라스타제 함유 조성물을 제조하는 방법.

청구항3

제1항에 있어서, 상기 수크로즈 지방산 에스테르 혼합물이 수크로즈 지방산 모노에스테르를 50%이상 함유하는 엘라스타제 함유 조성물을 제조하는 방법.

청구항4

제1항에 있어서, 상기 수크로즈 지방산 에스테르 혼합물이 수크로즈 지방산 모노에스테르를 70%이상 함유하는 엘라스타제 함유 조성물을 제조하는 방법.

청구항5

제1항에 있어서, 상기 수크로즈 지방산 에스테르가 탄소수 12-18의 지방산과 수크로즈간의 에스테르인 것을 특징으로 하는 엘라스타제 함유 조성물을 제조하는 방법.

청구항6

제1항에 있어서, 상기 지방산 스테아린산, 팔미틴산, 라우린산 및 올레인산으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 엘라스타제 함유 조성물을 제조하는 방법

도면

도면1

도면2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.